IMIDAZOQUINOLINES

Publication number: JP53050197 (A)

Also published as:

Publication date: 1978-05-08

☑ JP60016438 (B)

Inventor(s):

NAKA YOUICHI; OKUMOTO TAKEKI; HOSOYA SHINKOU; YUKI 🖺 JP1292402 (C) HIROSHI +

Applicant(s):

YOSHITOMI PHARMACEUTICAL +

Classification:

- international:

A61K31/47; A61P31/04; A61P35/00; A61P35/02; C07D471/04; A61K31/47; A61P31/00; A61P35/00; C07D471/00; (IPC1-7): A61K31/47; C07D471/04

- European:

Application number: JP19760123626 19761014 Priority number(s): JP19760123626 19761014

Abstract of JP 53050197 (A)

PURPOSE:Imidazoquinoline derivatives of formula I [R<1> and R<2> are H, lower alkyl or aralkyl; R<3> is H, alkyl, lower alkenyl, lower alkoxyalkyl, aralkyl, etc.; Z is OH, hydroxyamino or -OR<4>(R<4> is lower alkyl, lower alkenyl, aryl, etc.)] and their pharmacological acceptable salts, e.g. 1, 3-dimethyl-1, 2, 5, 8-tetrahydro-2, 8dioxoimidazo [4,5-g] quinoline-7-carboxylic acid ethylester.

Data supplied from the espacenet database - Worldwide

19日本国特許庁

⑩特許出願公開

公開特許公報

昭53-50197

Int. Cl. ²	識別記号	3 0日本分類	庁内整理番号	砂公開 昭和	四53年(1978)5月8日
C 07 D 471/04 //	•	16 E 622	6736-44		
A 61 K 31/47	ADU	30 G 133.32	6617-44	発明の数	1
	ADZ	30 H 52	5727-44	審査請求	未請求
(C 07 D 471/04		30 H 612	5727-44		
C 07 D 221/00		,			(全 15 頁)
C 07 D 235/00)			٠.	i	

匈イミダゾキノリン誘導体

願 昭51-123626

②出 願 昭51(1976)10月14日

70発 明 者 中洋一

20特

福岡県築上郡吉富町大字広津13

36

同 奥本武城

東京都新宿区高田馬場 4 -31-

9 アトマ・ホーン501号

⑩発 明 者 細谷真弘

福岡県築上郡吉富町大字広津13

36

同 湯木弘

中津市大字湯屋297番地

⑪出 願 人 吉富製薬株式会社

大阪市東区平野町3丁目35番地

個代 理 人 弁理士 高宮城勝

明 韻 書

1. 発明の名称

イミダゾキノリン誘導体

2 特許額水の範囲

で表わされるイミダゾキノリン誘導体がよび その

医薬的に許容しりる塩。

上記式中の各記号の定義は、次の通りである。

 R^{-1} , R^{-2} はそれぞれ水衆原子、仏象アルキル

基またはアラルキル盖を示す。

R ³ 以水煮原子、アルキル基、低級アルケニル

基、低級アルコキシアルキル基、アラルキル基を たは $-(CB_2)_B$ $\left(CB_2\right)_B$ $\left(BD_2 \times CB_2\right)_B$

nはOおよびl~4の監教を示す。)で表わされ

る基を示す。

・2 は水吸基、ヒドロキシアミノ基または — OR4

基[R4 は低級アルヤル基、低級アルケニル基、

任務アルコキシアルキルギ マリ・ハマ ニュ・

キル基主たは-(CH₂)_n - (CH₂)_m (m 社 1

~5の複数を、nは0または1~4の整数を示力。)

で表わされる基を示す。)

3. 発明の詳細な説明

本発明は、一般式

$$0 = \begin{pmatrix} R^1 & 0 & 0 \\ N & 0 & 0 \\ R^2 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$
 (1)

で表わされるイミグゾケノリン誘導体またはその

医薬的化許容しうる塩化質する。

上記式中の各記号の定義は、次の通りである。

P. 1 , R. 2 はそれぞれ水素原子、低級アルギル

基せたはアラルキル基を示す。

R 3 は水煮原子、アルキル蒸、低級アルケニル 基、低級アルコキシアルキル基、アラルキル基ま たはー(CH₂)_n (n は 2 ~ 5 の数 数を、 n は 0 または 1 ~ 4 の整数を示す。) で表 わされる基を示す。

2 は水敷基、ヒドロキシアミノ基または一OR⁴

基(R⁴は低級アルキル基、低級アルクニル基、

近級アルコキ: アルキル基、エリール基、アラル

ナルまたはブトキシブチルなどを、
キル基または一(CH₂)n (CH₂)n (CH₂

上記名定義中、任政アルキルはノチル、エチル、 プロビル、イソプロビル、ブチルまたはイソプチ ルなどを、アルキル基はさらに1-エチルへキレ ル、オクチル、クタリル、ヘキサデンルまたはス

3ープテンー1ーイルなどを意味する。

一般式(I)の化合物は、以下の方法により製造される。

(I) R 3 が水素原子を示し、 Z が - O R 4 基を示す化 A 体 - ナカカセ - - 85 テ

$$C = \begin{pmatrix} R^1 & 0 & 0 \\ M & 0 & 0 \\ M & 0 & 0 \end{pmatrix} COOR^4$$

(式中、 R^{-1} , R^{-2} かよび R^{-4} は前配と同葉である。)で表わされる化合牧またはその互変異性体である一段式

(式中、R¹,R²かよびR⁴は前記と同義である。)

で表わされる化合物の場合:

テアリルなどを、アラルキルは置換基として低級 1字が、
アルキル茶、低級アルコキシ系、ハロゲン原子(
塩煮、臭素またはヨク素など)またはニトロを有
していてもよいペンジル、フェネチルまたはフェニルプロピルなどを、低級アルコキシアルキルは
メトキシリチル、メトキシエチル、ノトキシブチル、プロポキシノチル、エトキシブチル、プロポキシンチル、プロポキンプチル、オロポキシブチルなどを、
ー(CB2) ロ (CB2) m で表わされる基は2 。
3 ーエポキシブロピル、1 ーまたは3 ーテトラヒドロフリル、テトラヒドロフルフリル、2 ーまた
は4 ーチトラヒドロピラニル、3 ー(2 ーチトラヒドロピラニル)プロピルまたは4 ー(2 ーテトラヒドロピラニル)プロピルまたは4 ー(2 ーテトラヒドロピフェル)プロピルまたは4 ー(2 ーテトラヒドロピフェル)プロピルまたは4 ー(2 ーテトラヒドロフリル)プチルなどを、低級アルケニル

一般式

(式中、R1,R2かよびR4は前配と同義である。)で表わされる化合物を無溶媒または好ましくは不活性溶媒中 150~300℃、好ましくは180~260℃で加熱閉環することにより得られる。

不衝性溶媒としては、鉱油、フタル酸ジエチル、ジベンジルエーテル、ジフエニルエーテル、ジフ エニルまたはジフエニルエーテルとジフエニルと の現合物(登録商様 サーム8)などが用いら れる。

出発物質である一般式(目)の化合物は、一般

Ţ

$$0 = \begin{pmatrix} R^2 \\ M \\ R^3 \end{pmatrix}$$

(式中、R2かよびR3社前配と同義である。) で表わされる化合物と一般式

(式中、R 4 は前配と同義であり、R 5 社低級アルキル基を示す。)

で表わされる化合物とを反応させることにより製 煮させる。

反応は、一般式(目)かよび(目)の化合物を 不 好ましくはそれぞれ等モルずつ用いて適当な承話 性溶媒(ペンゼン、トルエン、キシレン、メタノ ール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラ ン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチ

は低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシアルキル基、アラルキル基または
-(CH2) m (エンよび m は前配と同様である)で表わされる基を、では水酸基または
-OR4基(R4は前配と同様である)を示す。 〕
で表わされる化合物の場合:

〔太中、 R ¹ 、 R ² ≯ £ び ∜ は前配と同義である。) で表わされる化合物またはその互変異性体である

一般式

(式中、R1,R2かよびでは前配と同義である。)

ルアセトアミドまたはジメチルスルホキサイドなど)の存在下または無溶薬下に室温から150で、 好ましくは90~130でで加熱することにより 得られる。

とのようにして得られた一般式(Ⅱ)の化合物 は単枢精製するととなく、連続して次の加熱問環 工程に用いることもできる。

(2) R 3 が低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシアルキル基、アラルキル基または
- (CH₂)_n で表わされる基を示し、
こが水酸基または- OR 4基を示す化合物、すなわ

$$0 = \begin{bmatrix} R^1 & 0 & 0 \\ R^2 & R^3 \end{bmatrix}$$
 (Ib)

〔式中、RlかよびR2社前紀と阅載であり、R3

で表わされる化合物と一般式

$$R^{3}-X (Y)$$

「式中、B がは前配と同義であり、 X は反応的性 な原子または基(塩素、臭素、または 3 ク素など のハロゲン原子、メシルオキシ、ペンゼンスルホ ニルオキシまたはトシルオキシなどのスルホニル オキシ基または− 0802083 基を示す。 〕

反応は適当な溶解(水、メタノール、エタノール、ブタノール、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトン、ジオキサン、ジノチルホルムアミド、ジノチルアセトアミドまたはジノチルスルホキサイドなど)中またはそれらの混合溶解中、有利には健康制(水酸化ナトリタム、水酸化カリタム、炭酸ナトリタム、炭酸カリタム、炭酸水素ナトリタム、炭酸水素カリタム、水素化ナトリタム、ナトリタムメトキサイド、ナトリタムメトキサイド、ナトリタムメトキサイド、

カリクムプトキサイド、トリエチルアミンまたは ビリジンなど)の存在下、30~120℃で、必 要であれば耐圧装置を用いて進行する。

出発物質の一般式(Ib)または(Ib)の化 合物は、2が-OR4基を示す場合は方法(I)により、 また2が水酸基を示す場合は後述する方法(3)によ りそれぞれ製造される。

(3) 2 が水酸基を示す化合物、すなわち、一般式

(太中、R¹,R²≯よびR³は前記と同義である。)

で表わされる化合物の場合:

nb.

(4)一般式(I a)の化合物は、方法(I)または方法 (2)により製造されるが、さらに一般式(I 。)の 化合物と一般式

(式中、R4は前配と回義である。)

で表わされる化合物またはその水酸基における反 応性酵導体と常法によつて反応させることによつ ても製造される。

(5) 2 がヒドロキシアミノ甚を示す化合物、すなわち、一般式

(式中、R¹,R²シよびR³は前配と図載である。)

14 2 2 2 - 5 01 9 7 (4)

(太中、R1,B2,R3かよびB4対的記と同 表である。)

で表わされる化合物を加水分解反応に付すことに より製造される。

反応は、水単数または水かよびノタノール、エタノール、アセトン、テトクヒドロフラン、ジオキサン、ジノチルホルムアミド、ジノチルアセトアミドまたはジノチルスルホキサイドとの優合店 以中無機験(塩酸、硫酸またはリン酸など)またはアルカリ(水酸化ナトリタム、水酸化カリタム、淡飲ナトリタム、炭酸カリタム、炭酸水泉ナトリクムまたは炭酸水素カリタムなど)を用いて、50~150で、好ましくは100で付近で違行する。出発物質の一般式(14)の化合物のうち、R3が水素原子の化合物は方族(I)により、R3が水素原子以外の基を示す化合物は方族(I)により製造さ

で表わされる化合物の場合:

一般式(Io)の化合物かよびそのカルボキシ ル基化かける反応性酵準体(一般式(Id)で表 わされる化合物も含む)とヒドロキシルアミンと を反応させることにより得られる。

一般式(Id)の化合物とヒドロキシルアミンとの反応は、化合物(Id)を適当な不活性溶媒
(メタノール、エタノール、プタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ペンゼン、トルエン、キシレン、ジノチルホルムアミド、ジノチルアセトアミドまたはビリジンなど)中また
はそれらの混合溶媒中化溶かした溶液化、-20
~150℃で、ヒドロキンルアミン塩酸塩かよび
アルカリ(水酸化ナトリクム、水酸化カリウム、ナトリタムメトキサイド、カリクムメトキサイド、

46 4. 7 . . . -- 5 61 9 7 (5

重当な溶媒(木、メタノール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキサイドまたはビリジンなど、好ましく
はメタノール)中またはそれらの混合溶媒中、10
~60℃にて顕生したヒドロキシルアミン溶液を加えることにより進行する。

以上のようにして得られる一般式(I)の化合物は、所望により無機酸(塩酸、硫酸、臭化水素酸または硝酸など)または有機酸(シュウ酸、マレイン酸、フマール酸、クエン酸、メタンスルホン酸またはpートルエンスルホン酸など)と処理することにより酸付加塩となしうるし、また、2・が水酸基かよびヒドロキシアミノ基である化合物は、常法によりそれぞれアルカリ金属(ナトリウム、カリウムまたはリチウムなど)塩かよびアル

カリ土類金属(カルシウムまたはマグネシウムな ど)塩となしうる。

本発明の化合物(I)かよびその医薬的に許容 しうる塩は抗酸作用を有し、かよびマウス白血病 (L-1210)、吉田肉臓またはエールリツヒ原 水低などにすぐれた効果を示し、抗菌剤または刺 癌剤として有用である。

【李訂田

以下、実施例により本発明をより詳細に説明す る。

实施例 1

3 ー (1、3 ージノチルー1、2 ージヒドロー2 ーオキソー5 ーベンズイミダソリル)アミノノチレンマロン酸ジエチルエステル1、5 gを2 4 0 ℃に加熱したサーム8(登録密標、新日鉄化学製)90 世に投入する。30分間345℃で加熱機構後、室蓋まで冷却し結晶を严取してノタノールで充分洗う。ジメチルホルムアミドで再結晶すると、黄褐色結晶の1、3 ージノチルー1、2、5、8 ーテトラヒドロー2、8 ージオキソイミダソ(4、5 ーg)キノリンー7 ーカルボン酸エチルエステルが待られる。酸点320℃以上。

核磁気共鳴スペクトル(100mm2、卵酸中)

1.60ppm(3H) トリプレフト

3.75ppm(6H) ダブレット

4.73ppm(2H) カルテット

7.86ppm(1H) シングレット

8.18ppm(1H) シングレフト

9.28ppm(1H) グブレット

赤外線吸収スペクトル(奥化カリウム錠)

1728 cm⁻¹) C = O (エステル部)

 $1720 \, \text{cm}^{-1} > c = 0 \, (\text{@})$

阿様にして次の化合物が得られる。

◎ # - (1,3-ジペンジル-1,2-ジヒドロー2-オキソー5-ペンズイミダソリル)アミノ メチレンマロン酸ジエチルエステルから、1,3 - ジペンジル-1,2,5,8-チトラヒドロー 2,8-ジオキソイミダソ[4,5-8]キノリン-1-カルボン酸エチルエステル 励点211 ~219 で(分解)

特品((55-501973)

◎ヨー(1ーペンジルー1,3ージヒドロー1ー オキソー5ーペンズイミダソリル)アミノノチレンマロン酸ジェチルエステルから、1ーペンジルー1,2,5,8ーテトラヒドロー2,8ージオキソイミダソ(4,5ー8)キノリンー1ーカルポン酸エチルエステル 酸点292~295℃(分無)

◎ B-(1,2-ジヒドロ-2-オキソー5-ペンズイミダソリル)アミノメチレンマロン酸ジエチルエステルから、1,2,5,8-テトラヒドロー2,8-ジオキソイミダゾ(4,5-g)キノリン-1-カルボン酸エチルエステル 融点32

賽施例 2

5-アミソー1、1-ブナル-1、2-ジヒド ロー1-オキソペンズイミダソール13gかよび 6 gを 1 3 0 ℃で 3 時間加熱後、酮生したエタノールを滅圧下に留去する。

エトキシメチレンマロン微ジエチルエステル 2 1.

生成した褐色油状物質を、240℃に加熱したサ - 48(登録曲標、新日鉄化学製)に投入し、3 0分間245℃で加熱攪拌する。

实施例 3

1 、3 ージメチルー1 、2 、5 、8 ーテトラヒ ドロー2 、8 ージオキソイミダゾ(4 、5 ーg) キノリンー1 ーカルポン酸エチルエステル 6 0g。

1 行動隊

れる。根本フェーマーナイモー

| 肉様化して、以下の化合物が得られる。
 | ⑥ 5 - アリル - 1 、 3 - ジメチル - 1 、 2 、 5 、
 | 8 - テトラヒドロー2 、 8 - ジオキソイミダソ(
 | 4 、 5 - g 〕 キノリンー1 - カルボン酸エチルエステル | 酢点2 30 ~ 2 32 で (エタノールから)
 | ⑥ 1 、 3 - ジメチル - 5 - (2 - エトキシエチル) - 1 、 2 、 5 、 8 - テトラヒドロー2 、 8 - ジオキソイミダゾ(4 、 5 - g 〕 キノリンー1 - カルボン酸エチルエステル | 貯点2 31 ~ 2 2 で (エタノールから)
 | ⑥ 1 、 3 - ジノチル - 5 - イソブロビル - 1 、 2

。5、8ーテトラヒドロー2、8ージオキソイミ ダゾ[4、5~点]キノリンー1~カルボン酸エ チルエステル

实施例 (

ジメチルホルムアミドリリョに1,3-ジメチ ルー1., 2 , 5 , 8 ーテトラヒドロー2 , 8 ージ オキソイミダゾしも、5-gシキノリンー1-カ・ ルポン酸エチルエスチルもOgを騒動し、·IOで で水楽化ナトリウム 1.1 gを一度に加える。室道 で1時間機件後、温度を徐々に上げ、90℃で透 明被となるまで機件する。冷後、20℃化てテト **ラヒドロフルフリルブロマイド50gを加え、室** 益化で10時間撹拌する。副生する臭化ナトリウ ムをが去し、戸液を放圧下に萎縮し、待られた結 晶を水でよく洗う。エタノールから再結晶すると、 1,3-ジメチルー5-エチルー1,2,5,8 ーテトラヒドロフルフリルー1 , 2 , 5 , 8 ーテ 17280-2,8-ジオキソイミダソ[4,5 一側]キノリンー1ーカルボン酸エチルエステル が得られる。融点209~21′1℃

同様にして、次の化合物が得られる。

③ 5 ーペンジルー1、3ージメチルー1、2、5
、8 ーチトラヒドロー2、8ージオキソイミダソ

〔4、5ーg〕キノリンー1ーカルボン酸エチルエステル、酸点239~241で(エタノールかち)

◎1,3-ジベンジル-5-エチル-1,2,5
 ,8-チトラヒドロー2,8-ジオキソイミダゾ
 (4,5-8)キノリン-1-カルボン酸エチルエステル 融点100~203で(エタノールか

◎1,3-ジメチルー5-(1,3-エポキシブロビル)-1,1,5,8-チトラヒドロー1,
 8-ジオキソイミダゾ(4,5-g)キノリンー

1-カルボン酸エチルエステル

实施例 6

实施务5

1、3一ジブチルー1、2、5、8一テトラヒドロー2、8一ジオキソイミダソ(4、5一g)キノリンー1ーカルボン酸エチルエステル115 &、炭酸カリウム9.4g、ヨウ化エチル2.4g、ジノチルホルムアミド115 dかよび水115 dの混合溶液を85 Cに3時間、105 Cで2時間加熱推発を行なう。反応終了後、溶媒を減圧下に留まする。表つた朔状物質を充分冷却した後、末水300 mに投入し、クロロホルムで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮乾固し、得られた粗結晶を酢酸エチルから再結晶すると、1、3一ジブチルー5ーエチルー1、2、5、8一テトラヒドロー2、8ージオキソイミダソ(4、5ー8)キノリンー1ーカルボン酸エチルエステルが得られる。酸点157~158 C

1、2、5、8ーチトラヒドロー2、8ージオキ
ソイミダゾに4、5ーg] キノリンー1ーカルボ
ン酸エチルエステル10gを10形水酸化ナトリ
クム水溶液300世代腺剤し3時間遺焼する。熱
時、不溶物を戸去し、冷後塩酸で酸性にして折出
する効晶を戸取する。充分に水洗後乾燥し、ジノ
テルホルムブミドから両結すると、1、2、5。 ご中間
8ーテトラヒドロー2、8ージオキソイミダゾに
4、5ーg] キノリンー1ーカルボン酸が待られ
る。数点320で以上

同様にして次の化合物が得られる。

◎1、3-ジノチル-1、2、5、8-テトラヒ ドロ-2、8-ジオキソイミダゾ(4、5-g) キノリン-1-カルボン歳 融点320℃以上(ジノチルホルムアミドから)

◎1.3-ジノチル-5-エチル-1,2,5.

```
4. 1 1 -50197(8)
                             @1 , 3 - ジナチル- 5 - (2 - エトキシエチル
                             ) - 1 , 2 , 5 , 8 - F + 7 t F = - 2 , 8 - 3
4.5-g3キノリン-1-カルボン酸 融点
320七以上(ジノチルホルムアミドから)
                             オキソイミダソしょ。5~g3キノリンー1ーカ
                             ルポン康 融点271~280で(ジメチルホル
被磁気共鳴スペクトル(100MHZ、トリフルオロ
                             ムアミドから)
酢酸中)
 1.60 ppm (3 H) トリプレット
                             ◎5-ペンジル-1,3-ジメチル-1,1,5
                             、1 ーテトクヒドロー1 、8 ージオキソイミダゾ
1.84 ppm (3 H) トリブレット
 111ppm (6日) ダブレット
                             〔4,5-g〕キノリン-1-カルポン酸 酸点
                             290~29.1℃(分解)(ジメチルホルムアミ
 4.72 ppm (2H) カルテット
                             ドから)
. 5.00 ppm (2 H) カルテフト
                             ◎1 、3 - ジメチルー 5 - テトラヒドロフルフリ
 7.90 ppm (1 H) シングレット
. & 3 8 ppm (1 H) シングレット
 9.29 ppm (1 H) シングレット
                             オキソイミダゾじょ。S-aコキノリンーT-カ
                             ルポン酸 耐点110℃以上(ジメチルホルムア
赤外線吸収スペクトル(奥化カリウム錠)
                             ミドから)
 1726cs^{-1} > C = O(エステル部)
                             ラニル)~1 、2 、5 、8 ニテトラヒドロー2 、
                             8-ジオキソイミダゾキノリンー1-カルボン酸 デマガ人
162~163で(ジメチルホルムアミドから)
                             ◎1、3-ジメチル-5-(1-デトラヒドロビ
©1,3-ジブチル-5-エチル-1,2.5;
                             ラニルノチル)-1、1、5、8-デトラヒドロ
8ーテトラヒドロー2、8ージオキソイミダゾ[
                             -2 . 8 - ジオキソイミダゾ( 4 . 5 - g ] キノ
↓,5-g]キノリン-1-カルボン酸 融点
                             リンー1ーカルボン酸
202~205で(エタノールから)
                             ◎1 . 3 - ジノチル - 5 - ( 2 . 4 - ジクロロベ
◎1 . 3 -ジノチルー5 - (2 . 3 - エポキシブ
                             ンジル)ード・2,#5、8ーテトラヒドロー2、
ロピル)-1,2,5,8ーテトラヒドロー2,
                             8ージオキソイミグソ( i、5 - g ] キノリンー
8-ジオキソイミグソ[ 4 . 5 - g ] キノリンー
                             ◎1、3ージメチルー5ー(4−ニトロペンジル
                             )-1.2.5.8-F-5EF0-2.8-5
9n)-1,2,5,8-717 = 10-2,8
                             オキソイミダソ[ 4 、5 ~ g']キノリン-1-カ
ージオキソイミグソしょ。5 - g ] キノリンー1
◎Ⅰ.3-ジノチルー5-(2-デトラヒドロビ
                                                         477.74
```

オキソイミダゾじも、5 - g]キノリンー1 - カルボン酸

◎ 5 - (3、4 - ジノトキシペンジル) - 1、3 - ジノチルー1、2、5、8 - テトラヒドロー2 、8 - ジオキソイミダゾじ4、5 - g コキノリン - 1 - カルボン酸

◎1、3-ジノチル-5-(4-ソチルペンジル)
 -1、2、5、8-テトラヒドロ-2、8-ジオキソイミダゾ(4、5-g]キノリン-1-カルボン酸

◎1、3-ジノチル-5-ピニル-1、1、5、
 8-チトラヒドロー2、8-ジオキソイミダブ[
 4、5-g]キノリン-1-カルボン酸
 ◎1、3-ジノチル-5-イソプロビル-1、2

、5、8ーテトラヒドロー 2 、8 ージオキソイミ グゾC 4 、5 ー g] キノリンー 1 ーカルボン酸

イミダゾ(も , S - g)キノリンー1 - カルポン 酸

③1、3-ジメチル-5-(2-エチルヘキシル)-1、2、5、8-テトラヒドロ-2、8-ジオキソイミダゾ[4、5~g]キノリン-7-カルボン酸

◎1 .3 ~ジノチル-5 -オクチル-1 .2 .5
 .8 ~テトラヒドロ-2 .8 ~ジオキソイミダブ
 [4 .5 ~8]キノリン-1 -カルボン粉

◎1、3-ジノチルーS-ラクリルー1、2、5、8-チトラヒドロー2、8-ジオキソイミダゾ〔4、5-g〕キノリン-1-カルボン酸

. 5 . 8 ーテトラヒドロー 2 , 8 ージオキソイミ ダゾ(4 , 5 ーg) キノリンー 1 ーカルボン酸

◎1,3-ジノチルー5-ヘキサデシルー1,2

◎1.3-ジノチルー5-ステアリルー1.2.

4 、5 - g] キノリン-1 - カルボン酸

③ 1 、3 - ジメチル-5 - エトキシノチル-1 、

2 、5 、8 - テトラヒドロー2 、8 - ジオキソイ
ミダゾ〔 4 、5 - g] キノリン-1 - カルボン酸

⑤ 5 - (2 - メトキシエチル) - 1 、3 - ジノチル-1 、2 、5 、8 - テトラヒドロー2 、8 - ジオキソイミグゾ〔 4 、5 - g] キノリン-1 - カ

5 、8 ーテトラヒドロー2 、8 ージオキソイミダ ソ(4 、5 ーg)キノリンー1 ーカルボン酸 一以下余白ー 实览例1

1 、3 - ジノチルー1 、2 、5 、8 - テトラヒドロー2 、8 - ジオキソイミダソ(4、5 - g]
キノリンー1 - カルボン酸 & 8 gを 6 第水酸化ナトリクム水溶液 4 0 = 化応かし、攪拌したが 580でにでジノチル破骸 & 4 gをゆつくり箇下する。水酸化ナトリクム 1.6 gを加え、さらにジノチル破骸 & 4 gを適下する。これをさらに 2 回線り返し、冷後応色皮を加えて戸過する。戸液を塩酸酸性にして折出する結晶を戸取する。水でよく洗浄後、乾燥し、ジノチルホルムアミドから再結晶すると、1、3、5 - トリノチルー1、2、5、8 - デトラヒドロー2、8 - ジオキソイミダブ(4.5 - g]キノリンー1 - カルボン酸が得られる。 磁点 3 2 0 で以上

实施例

ーテトラヒドロー2 、8 ージオキソイミダゾ(45 ー 8] キノリンー1 ーカルボン酸 3 0 g かよび水酸化カリウム 0.5 6 g を水 1 0 0 叫に密解する。 減圧下に水を留去し得られたカリウム塩結晶を1 5 0 で / 0.1 mmHg で減圧乾燥する。これをジノチルスルホキサイド5 0 叫に懸動し、炭酸水業カリクム 1.0 0 叫かよびノトキシエチルクロライド 2 0 g を加えて! 1 0 でで3時間加熱放拌する。 付られた透明液を! 0 でに冷却し木水2 0 0 叫に投入する。折出する結晶を炉取し、水洗後、乾燥し、ジオキサンから再結晶を炉取し、水洗後、乾燥し、ジオキサンから再結晶をが取し、水洗後、乾燥し、ジオキサンから再結晶でが入っと、無色の1 , 3 ージノチルー5 ーエチルー1 . 2 , 5 , 8 ーテトラヒドロー2 , 8 ージオキソイミダゾ(4 , 5 ー g) キノリンー1 ーカルボン酸 1 ーノトキシエチルエステルが得られる。値点1 6 6 ~ 1 6 9 で

同様にして次の化合動が得られる。

#11 : (53)--50197.10)

- 2 、8 - ジオキソイミダゾ(4 、5 - g) キノリンー1 - カルボン酸エチルエステル 2 8 gを 4 %水酸化ナトリウム 5 0 ぱと 3 時間加熱速流する。 得られた溶液に 8 0 ででジェチル硫酸 1.9 gを調下する。さらに 4 %水酸化ナトリウム 1 5 ぱを加え、ジェチル硫酸 1.9 gを調下する。これをさらに 2 回繰り返した後、脱色炭を加え戸瀬する。戸 級を冷役、塩酸酸性にして折出 立み結晶を戸取し 気燥する。メチルセルソルブから再結晶すると、 1 - ペンジルー 3 、5 - ジェチルー 1 、2 、5 、 8 - テトラヒドロー 2 、8 - ジオキソイミダゾ(4 、5 - g] キノリンー1 - カルボン酸が得られる。酸点 2 7 1 ~ 2 7 3 で

実施例9

1,3-ジノチルー5-エチルー1,2,5,8

○ 1 , 3 - ジメチルー5 - エチルー1 , 2 , 5 ,

8 -テトラヒドロー2、8 -ジオキソイミダソ(
4、5 - g] キノリンー1 - カルボン酸メチルエ
ステル 酸点265~167で(メタノールから)

③ 1、3 -ジメチルー5 - エチルー1、2、5、
8 - テトラヒドロー2、8 - ジオキソイミタソ(
4、5 - g] キノリンー1 - カルボン酸テトラヒ
ドロフルフリルエステル 酸点156~159で
(ジオキサンーペンセンから)

- (9) 1,3-ジノチル-5-エチル-1,2,5.
 8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダソ(
 4,5-g]キノリン-1-カルボン般アエニル、
 エステル
- (9) 1、3-ジノサル-5-エチル-1、2、5。
 8-テトラヒドロー2、8-ジオキソイミダソ(
 4、5-g]キノリン-1-カルボン酸4-ニト

ロフエニルエステル

① 1、3-ジノチル-5-エチル-1、2、5、
 8-テトラヒドロー2、8-ジオキソイミダソ(
 4、5-g]キノリン-7-カルボン酸ペンジルエステル

① 1、3-ジノチル-5-エチル-1、2、5、
 8-テトラヒドロ-1、8-ジオキソイミダゾ(
 4、5-g]キノリン-7-カルボン酸2、3-エボキシブロビルエステル

① 1、3-ジノチルー5-エチルー1、2、5、
 8ーテトラヒドロー2、8-ジオキソイミダソ(
 4、5-g]キノリンー7-カルボン酸プチルエステル

① 1、3-ジメチルー5-エチルー1、2、5、
 8ーテトラヒドロー2、8-ジオキソイミダゾ(
 4、5-g3キノリンー7-カルボン酸アリルエ

キシルアミンのメタノール溶液を複雑しながらゆつくり滴下する。滴下後、晶度を徐々に上げていくともりで位で溶液は一度透明になり、ただらに結晶が折出してくる。もりでに3時間機群した後、10でまで冷却して、結晶を評取する。メタノールでよく佐つた谷、米水に投入し酢酸酸性とすると、ヒドロキサム酸が折出する。これを評取しノタノールで洗浄後、乾燥する。ジノチルホルムアミドから再時晶すると、無色の1,3-ジノチルー5-エチルー1,2,5,8-デトラヒドロー2,8-ジオキソイミダン(4,5-g)キノリンー1-ヒドロキサム酸が待られる。触点152

同様にして次の化合物が得られる。

~ 253で(分解)

③ 1、3-ジノナル~5-ブリル-1、2、5、8ーテトラヒドロ-2、8-ジオキソイミダソ(

ステル

 ● 1,3-ジノチルー1,2.5.8-テトラ ヒドロー2.8-ジオキソイミダゾ〔4.5-g
]キノリンー1-カルボン酸2-テトラヒドロビ ラニルノチルエステル

実施例 10

ヒドロキシルアミン塩酸塩1.2gをメタノール
50 世代密解し10 七以下に冷却してこれに水酸
化カリクム 8.5gをメタノール100世代落かし
た冷溶液をゆつくり鍋下する。副生する塩化カリ
クムを戸去してヒドロキシルアミンのメタノール
溶液を興勢する。1、3ージメチルー5ーエチル
ー1、2、5、8ーテトラヒドロー2、8ージオ
キソイミダゾ〔4、5ーg〕キノリンー1ーカル
ポン酸エチルエステル111gをメタノール15
0世に騒動し、20七以下で先に調動したヒドロ

4 . 5 - 8] キノリンー 7 - ヒドロキサム曲

① 1、3-ジメチルニ1、2、5、8-デトラ
 ヒドロ~2、8-ジオキソイミダゾ(4、5-g
 3キノリン~1-ヒドロキサム酸

1、3-ジノチル-5-ビニル-1、2、5、
 8-テトラヒドロ-2、8-ジオキソイミダソ(
 4、5-g]キノリン-7-ヒドロキサム値

⑤ 5ープチルー1、3ージメチルー1、2、5、
 8ーテトラヒドロー2、8ージオキソイミダソ(
 4、5−g 3キノリンー7ーヒドロキサム師

① 1、3、5-トリノチル-1、2、5、8-デトラヒドロ-2、8-ジオキソイミダソ(4.5
 一8] キノリン-1-ヒドロキサム時、

5-イソブチルー1、3-ジノチルー1、2、
 5、8ーテトラヒドロー2、8-ジオキソイミダソ(4、5-8]キノリン-7-ヒドロキサム酸

ゾ〔4.5 -g〕キノリン-7 -ヒドロキサム艘

○ 1 , 3 - ジノチル - 5 - (2 - ブトキシエチ

ル) - 1 . 2 . 5 . 8 - テトラヒドロー 2 . 8 -

ジオキソイミダソじょ . 5 - g]キノリンー1 -

ヒドロキサム酸

⑥ 1、3-ジノチルー5ー(2-メトキシエチ

n) - 1 , 2 , 5 , 8 - 5 + 5 E F - 2 , 8 -

ジオキソイミダゾ[4 . 5 - g] キノリンー1-

ヒドロキサム酸

ピラニル)ー1,2,5,8ーテトラにドロー28

ージオキソイミダゾじ 4 . 5 -g]キノリンー7

ーヒドロキサム静

○ 1 , 3 - ジメチルー5 - テトラヒドロフルフ

リルー1 . 2 . 5 . 8 - テトラヒドロフルフリル -1 . 2 . 5 . 8 - テトラヒドロー2 . 8 - ジオ キソイミダゾ[4 , 5 - g]キノリンー7 - ヒド

◎ 1.3-ジノナル-5-(2-デトラヒドロビラニルノチル)-1.2.5,8-デトラヒドロ-2.8-ジオキソイミダゾ(4.5-g)キ

ノリンー1ーヒドロキサム酸

◎ 5-ペンジルー1,3-ジノチル−1,2.

5 , 8 ーテトラヒドロー2 , 8 ージオキソイミダ

ソしょ・5 - 8]キノリンー1 - ヒドロキサム酸

⑤ 5-(2,4-ジクロロペンジル)-1,3

-ジノチルー1 , 2 , 5 , 8 ーテトラヒドロー 28°

ージオキソイミダゾC 4 . 5 -g]キノリンー1

ーヒドロキサム酸

◎ 1,3-ジメチルー5(2-=トロペンジル)

-1 . 2 . 5 . 8 - テトラヒドロー 2 . 8 - ジオ キソイミダゾ〔 4 . 5 - g] キノリン - 7 - ヒド ログサム DD

① 1、3-ジェチル-5-メチル-1、2、5、
 8-デトラヒドロ-1、8-ジオキソイミダソ(
 4、5-g]キノリン-7-ヒドロキサム絵

● 1,3,5-トリエチル-1,2,5,8~
 テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダソ(4,5
 -8]キノリン-7-ヒドロキサム個

○ 1,3-ジェチル-5-(2-デトラヒドロフリル)-1.2,5.8-デトラヒドロ-2.8
 -ジオキソイミダゾー〔4,5-g〕キノリンーフーヒドロキサムΦ

① 1、3-ジプチル-5-エチル-1、2、5、
 8-テトラヒドロ-2、8-ジオキソイミダソ(
 4、5-g)キノリン-7-ヒドロキサム般

 ① 1、3-ジブチルー1、2、5、8-デトラ ヒドロー2、8-ジオキソイミダソ(4,5-g
 〕キノリンー7-ヒドロキサム酸

1 . 3 - 2 / y / + n - 5 - x + n - 1 . 2 .

5 ・8ーテトラヒドロー2 ・8ージオキソイミダ

ソ〔1.5~g〕キノリン~7~ヒドロキサム絵

① 1、1ージペンジルー5ーメチルー 1、2、

5 . 8 -テトラヒドロー2 . 8 -ジオキソイミダ

ソ[1.5-g]キノリン−1-ヒドロキサム酸 ◎ 1.1-ジベンジル−5-エチル−1.2.

5 , 8 ーテトラヒドロー2,8 ージオキソイミタ

ソミミ・5~8〕キノリンー1~ヒドロキサム酸

5 − (1 − ブテ = ν) − 1 , 1 − ジ/ + ν −

1 , 2 , 5 , 8 - デトラヒドロー 2 , 8 -ジオキ

ソイミダゾじ 4 . 5 - g]キノリンー 1 - ヒドロ

キサム酸

犯問章53-50197(13)

● 1,3-ジノナルー5-(2-エチルヘキシル)-1,2.5.8-チトラヒドロー2,8-ジオキソイミダゾ(4,5-g]キノリン-1-

ヒドロキサム数

○ 1、3-ジノチル-5-オクチル-1、2、
 5、8-デトラヒドロー2、8-ジオキソイミダソ(4、5.-g]キノリン-1-ヒドロキサム酸
 ○ 1、3-ジノチル-5-ラクリル-1、2、
 5、8-デトラヒドロー2、8-ジオキソイミダソ(4、5-g]キノリン-1-ヒドロキサム酸
 ○ 1、3-ジノチル-5-ステアリル-1、2、
 5、8-デトラヒドロー2、8-ジオキソイミダソ(4、5-g]キノリン-1-ヒドロキサム酸

代理人 介理士 高宮城 一部 (日本)

2 . 5 . 8 - F > 9 E F D - 2 . 8 - 5 x + y 4

手統 新 正 書(1聚)

特昨庁 長 官 無 各 善 二殿

- 1. 事件の表示 昭 和 5 1 年特許顧第 1 2 3 6 2 6 号
- 2. 発明の名称
 イミダブヤノリン誘導体
- 3. 補正をする者

4. 代 理 人

住 所 大阪市東区平野町 8 丁目35番地 音宮製要株式会社内

長 名 炸理士 高 宮 城



5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の機

6. 補正の内容

明細書を以下の通り補正する。

(1)第 2 1 ページ下から 2 行の「、チルエステル」の 後代「 融点 2 8 8 ~ 2 9 8 ℃ 」を挿入する。

(2) 第 2 4 ページ下から 2 行と末行の間に以下の記載を挿入する。

◎1,3-ジノチル-5-オクチル-1,2,5
 ,8-デトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダソ
 (4,5-g)キノリン-1-カルボン酸エチルエステル 融点161~165 で

◎ 5 - (1-ブテニル) - 1 , 3 - ジノチル- 1
 . 2 , 5 , 8 - テトラヒドロ- 2 , 8 - ジオキソ

イミダゾ[4 ,5 - g] キノリン - 1 - カルボン 酸エチルエステル 酸点 2 0 5 - 2 0 8 セ

⑨1,3-ジノチルー5-ステアリルー1,2,5,8-チトラヒドロー2.8-ジオキソイミダソ(4,5-8)キノリン-1-カルボン歌エチルエステル 融点149~151で-

◎1、3、5-トリノナル-1、2、5、8-デトラヒドロ-2、8-ジオキソイミダソ(4,5-8)キノリン-1-カルボン酸エチルエステル 酸点279~282℃

◎1、3-ジノナル-5-(2-ノナルアリル)
 -1、2、5、4-チトラヒドロ-2、4-ジオキソイミダソ(4、5-8)キノリン-1-カルボン酸エナルエステル 耐点224~216で
 ◎1、3-ジノナル-5~(1-ノナルアリル)

ー」、2 、5 、1 ーテトラヒドロー 2 、1 =ジオ

製品 : C3--50197(14)

キソイミダゾに 4 ,5 -8 〕キノリンー1-カル ポン酸エチルエステル 融点 184~187℃ ◎ 5 - (4 - クロロベンジル) - 1 , 3 -ジナチ ルー1、2、5、8ーテトラヒドロー2、8ージ オキソイミダゾ(4 , 5 - g) キノリンー1 - カ ルポン酸エチルエステル 触点120~123℃ ◎5-(2-エチルヘキシル)-1,3-ジメチ ルー1 、2 、5 、8 ーテトラヒドロー2 、8 ージ オキソイミダゾ[4 , 5 - 8] キノリン - 1 - カ

(3)第30ページ2行の「ルポン酸」の後に「融点

3 2 6 ~ 3 2 7 で (分解) 」を抑入する。

ルポン酸エチルエステル 酸点1605~162

(4)宛30ページ下から 4 行の「 4 , 5 一g] キノ リンー1ーカルポン酸」の後に「触点310七以 上」を挿入する。

(II)第 4 1ページ 1 0 行の「 4 , 5 ~ g]キノリン ー?ーヒドロキサム酸」の後に「融点246~2 19で(分解)」を挿入する。

05年 4 3 ページ 1 1 行と 1 2 行の間に 「 触点 2 4 9~151で(分解)」を挿入する。

は第15ページ末行の「キサム酸」の後に「融点」 249~252で(分解)」を挿入する。

99第16ページ1行の「ヒドロキサム酸」の後に 「 敵点238~241で(分解)」を挿入する。 98年16ページ1行と8行の間に「融点211~

219℃(分解)」を挿入する。

08第16ページ下から5行と4行の間に「触点1 58~162で」を挿入する。

07年46ページ下から1行と末行の間に以下の記 戦を挿入する。

「 ⑩1.1-ジノチルー1,2,5,8-テトラヒ _ _ ⑩1,3-ジノチル-5-ブロベニル-1,2,

(5)第31ページ3行の「 L.5-g] キノリンー 1ーカルポン散」の後に「 骸点 2.8 0~2 8 2 ℃ 」を挿入する。

(6) 第32ページ2行の「酸」の後に「酸点30% ~311℃(分解)」を挿入する。

(7)第32ページも行の「ルポン酸」の後に「酸点 221~224℃」を挿入する。

(8)第32ページ 9行の「 [4 . 5 - g]キノリン -1-カルポン酸」の後に「 触点 2 1 2 ~ 2 1 4 で」を挿入する。

(9)名 4 1 ページ 1 行の「 4 , 5 - g] キノリンー 1ーヒドロキサム砂」の後に「 股点 2 4 6 ~ 2 4 9で(分解)」を挿入する。

幼弟41ページ1行の「4.5~81キノリンー 1-ヒドロキサム酸 」の後に「 触点 2 4 9~ 2 5 1 で(分解)」を挿入する。・・

ドロー2 . 8 ージオキソイミダゾに 4 . 5 ーg) ** キノリンー1ーヒドロキサム酸 融点343~3 もらで(分解)

◎1.3-ジメチル-5-イソプロピル-1.2 ,5,8ーテトラヒドロー2,8ージオキソイミ メソじし,5~8〕キノリン~1~ヒドウキサム

数 融点233~234で(分解)

◎5-フアルネシルー1,3-ジノチルー1,1 , 5 , 8 -テトラヒドロー 2 , 8 -ジオキソイミ メソ(4 . 5 - g] キノリンーフーヒドロキサム

№ 耐点167~170℃

, 8ーテトラヒドロー2,8ージオキソイミダゾ [4 . 5 - g] キノリンー1 - ヒドロキサムア

◎5-79=ルー1,1-ジノチルー1,2,5

融点186~190℃

特房隔53-50197(15)

手続補正書(自発)

昭和52年26月26日

特斯庁 . 是官 服 谷 善 二 殿

1. 事件の表示 昭和 5 1 年特許願第 123626 号

2. 発明の名称

イミダゾキノリン誘導体

3. 補正をする者

4. 代 理 人

住 所 大阪市東区平野町 3 丁[135番地 吉富製 泰株式 会社内

名 弁理士 高 宮 城 勝

3 1 (1/24)

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

5 , 8 - テトラヒドロー 2 , 8 - ジオキソイミダ ゾ[4 , 5 - a] キノリンー 7 - ヒドロキナム酸 酸点 3 0 5 ~ 3 0 6 で (分解)

ドロキサム酸 融点196~119℃(分解)

◎1,3-ジメチル-5-(2-メチルアリル)

-1,2,5,8-デトラヒドロ-2,8-ジオ キソイミダゾ[4,5-g]キノリン-1-ヒド

ロキサム酸 融点234~237で(分解)

⑤ 5 - エチルー1,3 - ジノチルー1,2,5,
 8 - チトラヒドロー2,8 - ジオキソイミダゾ(
 4,5 - ま3キノリンー1 - ヒドロキサム歌カリ,
 ウム 融点199~282で(分解)

以上

6. 補正の内容

明細書(昭和52年10月24日付手続補正) より袖正されたもの)を以下の通り袖正する。...

- (1) 前配無正書第 2 ページ第 7 行の「エチル」を 「ブチル」に訂正する。
- (2) 同第1ページ末行の「5ープロペニル」を「.5ー(1ープロペニル)」に訂正する。

以上